Aus der Medizinischen Klinik der Universität Rostock
(Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann)

Ueber die Beziehungen der Schilddrüse zur Erythropoese

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Hermann Henrich Meier
aus **Berlin**

Rostock
Rats- und Universitäts-Buchdruckerei Adlers Erben, G. m. b. H.
1927

Referent: Professor Dr. Deusch.

Meinen lieben Onkeln:

Sanitätsrat Dr. Wilhelm Kallmorgen
und Dr. med. Otto Lützmann

in Dankbarkeit gewidmet!

Die auffallende Konstanz der Blutzusammensetzung und die ungemein feine Ausbalanzierung zwischen Neubildung und Untergang roter Blutkörperchen — das eine im Knochenmark, das andere in der Milz — stellt uns immer wieder vor die Frage, in welcher Weise diese Zusammenarbeit reguliert wird. Das Vorhandensein einer solchen Regulierung wird wohl heute von keiner Seite mehr bezweifelt. Ein noch nicht gelöstes Problem ist jedoch das Wesen dieser Regulierung. Wir wissen noch nicht, wie weit diese Funktionen nervös oder hormonal gesteuert werden.

Zweck der vorliegenden Arbeit ist es nun, die wichtigsten Erfahrungen und Anschauungen über diese Frage aus der Literatur zusammenzustellen und die Ergebnisse daraus mit den Beobachtungen an dem einschlägigen Material der Rostocker Universitätsklinik in Vergleich zu setzen.

Die Tatsache, daß im Knochenmark noch keine Nerven nachgewiesen werden konnten, scheint der Vermutung recht zu geben, daß eine nervöse Steuerung — wenigstens der Zellproduktion — nicht existiert. Zahlreiche klinische Beobachtungen und physiologische Versuche sprechen indessen dafür, daß eine hormonale Beeinflussung der Erythropoese vorhanden sein muß,

und nach den bisherigen Studien und Erfahrungen scheint hierin wieder der Schilddrüse der Hauptanteil zuzukommen.

Die erste Anregung zu einem intensiveren Studium dieser Frage ging im Jahre 1912 von Kocher aus, durch eine Arbeit, die die Veränderungen des Blutbildes bei Erkrankungen der Schilddrüse behandelte. Ihr sind viele andere Arbeiten gefolgt von: Holler, Zondek, Wälchli, Naegeli u. a. Eine innersekretorische Beeinflussung der Haematopoese unter Hauptbeteiligung der Schilddrüse muß danach als allgemein anerkannt und feststehend angesehen werden.

Differenzen bestehen lediglich über die Frage, wie man sich die Tätigkeit der Hormone hierbei im einzelnen vorzustellen hat.

1. Das rote Blutbild bei Hypothyreosen.

Bei Myxoedem und Hypothyreoidismus haben sämtliche Autoren die gleichen Beobachtungen gemacht: Senkung der Erythrocyten und Hb.-Zahlen mäßigen Grades.

Der Durchschnitt der von den Forschern gefundenen Erythrocytenzahlen beim Myxoedem ist um 3,5—4 Millionen zu legen.

Kleine Differenzen von geringer Bedeutung sind in den Befunden über die Hb.-Zahlen festzustellen: während Hirsch niemals Hb.-Werte unter 50 % fand, konnte Falta Werte bis 40 % beobachten. Wälchlis Untersuchungen an 22 Fällen ergaben 11 normale Hb.-

Werte, 5 erhöhte und 2 wenig unter normale und 3 bei der ersten Untersuchung normale, 1½ Jahre später erhöhte Hb.-Werte. Erhöhte Werte fand auch Magnus-Levy, der 97 % Hb. feststellen konnte. Die weitaus große Mehrzahl aller Untersuchungen zeigt aber eine mäßige Senkung des Hb.-Wertes. Auch Hans Curschmann hat eine mäßige Herabsetzung des Hb.-Wertes konstatieren können, und auch er betont, wie Hirsch, niemals Werte unter 50 % gefunden zu haben.

Ueber die Erfahrungen hinsichtlich des Verhältnisses von Haemoglobin zur Erythrocytenzahl, das seinen zahlenmäßigen Ausdruck im Färbeindex findet, bestehen etwas größere Differenzen: Falta fand ihn stets unter 1, Hans Curschmann fast immer, während Wälchli stets erhöhten Färbindex angibt.

Auch bezüglich der Morphologie der Erythrocyten finden sich verschiedene Angaben in der Literatur: Poikilocytose und kernhaltige Erythrocyten sind von Zondek und Falta gesehen worden, desgleichen auch von Lebreton und Vaquez. Wälchli hat selten Anisocytose gesehen. Andere haben niemals irgendwelche pathologische Formen gesehen, während Hans Curschmann ausdrücklich betont, niemals an Biermersche Krankheit erinnernde Bilder beobachtet zu haben. Letzteres möchte ich besonders hervorheben, mit Rücksicht auf die nachher zu besprechende Frage der Genese der perniziösen Anämie.

Ueber die Größe der Erythrocyten finde ich Angaben von Scholz (Graz), der Größen bis 10 μ

gesehen hat, und auch Földes hat bei Hypothyreosen abnorm große Erythrocyten gesehen.

Wir können also aus der Literatur etwa folgende Hauptgesichtspunkte entnehmen: Bei Hypothyreosen findet sich übereinstimmend eine mäßige Herabsetzung der Erythrocytenzahl wie der Hb.-Werte. Die beobachteten Steigerungen dürften wohl als mehr oder minder seltene Ausnahmen angesehen werden.

Morphologische Veränderungen wie Poikilocythose, Tüpfelung und kernhaltige Erythrocyten sind wohl zu den ganz großen Ausnahmen zu zählen. Die eben erwähnte durchschnittliche Vergrößerung der Erythrocyten möchte ich indessen weniger zu den Ausnahmen rechnen.

Der Färbeindex ist in der Mehrzahl der Myxoedemfälle wohl normal oder herabgesetzt, selten auch etwas erhöht.

Nun zunächst unsere Rostocker Fälle, von denen mir 12 zur Verwertung vorliegen.

Nr.	Diagnose	Hb. %	Ery. (Mill.)	F. I.
1.	Myxoedem	81,0	5,3	0,69
2.	„	82,0	3,4	1,2
3.	„	82,0	4,02	1,0
4.	„	70,0	3,8	0,9
5.	„	80,0	4,07	1,0
6.	„	85,0	3,8	1,1
7.	„	97,9	4,6	1,06
8.	klimakterisches Myxoedem	95,1	3,7	1,2
9.	Hypothyreose	75,0	3,2	1,1

Nr.	Diagnose	Hb. %	Ery. (Mill.)	F. I.
10.	Hypothyreose	88,1	4,02	1,1
11.	Hypoplasie d. Thyreoidea	85,0	4,2	1,0
12.	thyreogene Fettsucht	85,0	4,69	0,9

Eine morphologische Veränderung der roten Blutkörperchen ist hier in keinem Falle beobachtet worden.

Was können wir aus dieser kleinen Tabelle entnehmen?

In erster Linie die Bestätigung der Erfahrungen, daß Hypothyreoismus eine Senkung der Erythrocyten-Werte mäßigen Grades im Gefolge hat, daß auch die Hb.-Zahlen mit zwei ganz geringen Ausnahmen, die vielleicht sogar innerhalb des Bereiches der Fehlergrenze liegen, mäßig herabgesetzt sind. Der Färbeindex ist übereinstimmend mit der Angabe Wälchlis durchweg erhöht.

Eine Erklärung für diese Senkung im roten Blutbilde gibt die Auffassung von Wälchli, Falta, Naegeli u. a., die ich auch nirgends in der Literatur widersprochen gefunden habe. Diese Autoren sehen in dieser allgemeinen Senkung des roten Blutbildes einen Ausdruck für den beim Hypothyreoiden herabgesetzten Stoffwechsel. Der Organismus hat ein herabgesetztes Sauerstoffbedürfnis, und diesem paßt sich die Erythropoese an, indem vom Knochenmark eben nur so viele Sauerstoffträger geliefert werden, als der Organismus unter diesen Umständen benötigt, also entsprechend weniger, als er unter normalen Verhältnissen nötig hat. Mit andern Worten ausgedrückt, heißt das: Die Sen-

kung der Erythrocyten und Hb-Zahlen ist nichts eigentlich Pathologisches in dem Sinne, sondern lediglich eine physiologische Anpassung des Organismus an pathologische Verhältnisse.

Als eine Stütze dieser Auffassung will mir die Beobachtung Hollers erscheinen, der beim Uebergange von Hypothyreoidismus zu normalen Verhältnissen eine deutliche Veränderung in der Erythropoese festgestellt hat: die Erythrocyten wurden nämlich bedeutend Hb-reicher! Das ist unschwer erklärbar, wenn man sich nach dem eben Gesagten vorstellt, daß die Anzahl der Erythrocyten noch nicht ausreicht, um dem nunmehr wieder erhöhten O_2-Bedürfnis gerecht zu werden, und daß daher das einzelne rote Blutkörperchen mit mehr Hb ausgestattet werden muß, als unter normalen Verhältnissen.

II. Das rote Blutbild der Hyperthyreosen.

Die Hyperthyreosen sind nach den Erfahrungen der meisten Autoren von weniger deutlichem Einfluß auf das rote Blutbild. Wir finden aber in der Literatur auch hier recht verschiedene Angaben. Blank fand erhebliche Schwankungen des Hämoglobins und der Erythrocyten, die er jedoch auf vasomotorische Einflüsse und auf Schwankungen im Wasserhaushalte des Organismus zurückführt.

Földes beobachtete — entsprechend der Volumenvergrößerung, die er beim Myxoedem feststellte — hier eine Verkleinerung der Erythrocyten und fand in

einem Drittel seiner Fälle Poikilocytose, die allerdings bald nach der Operation verschwand. Türck, Kocher, Landström u. a. fanden in einzelnen Fällen auch eine beträchtliche Anämie, die jedoch von anderen außerordentlich stark bestritten wird, so von Deusch, Hans Curschmann u. a., die der Ansicht sind, daß diese Anämie mehr nach dem Aussehen der Kranken als nach den hämatologischen Untersuchungen diagnostiziert ist. Von Neußer, Decastello und Chvostek sind auch Kombinationen mit Biermerscher Anämie beschrieben worden. Naegeli sah Chlorose als Vorläufer des M. Basedow, eine Beobachtung, die sich mit der v. Müllers vereint, der angibt, daß in kropfreichen Gegenden blasse, leicht ermüdbare Mädchen, bei denen dann später Basedow-Symptome deutlicher hervortreten, recht häufig zu finden seien. Holler bezeichnet die Tendenz zu einer hyperchromen Erythropoese als charakteristisch für M. Basedow. Er vermutet, daß von der Thyreoidea eine hämolytisch wirkende Substanz abgesondert wird, und erblickt in der von ihm beobachteten initialen Erythrocytose und in dem nachfolgenden hohen Hb-Gehalt ein Zeichen einer Erythrotoxikose und sieht darin den geringsten Grad einer hämolytischen Anämie. Das Zustandekommen dieser Polycythämie erklärt Holler durch den bei Basedow erhöhten Gefäßtonus und durch die dadurch bedingte Konzentration der Erythrocyten. Oder — und das ist vom Gesichtspunkt dieser Arbeit aus wichtig — er nimmt einen direkten Reiz auf das erythropoetische System an! Als eine ganz vereinzelt dastehende Aus-

nahme, die Zondek selbst als solche betrachtet, will ich hier nur kurz an seinen in der Literatur öfter erwähnten Fall von familiärem Basedow erinnern, wo Mutter, Tochter und eine Nichte an ausgesprochenem M. Basedow litten und außerdem eine Polycythämie von 13, 6—7 und 7—8 Millionen Erythrocyten aufwiesen. Plummer fand bei 578 Basedow-Fällen im Durchschnitt 4,79 Erythrocyten und 83 % Hämoglobin. Das entspricht auch den Anschauungen der meisten Autoren. So sind nach den Erfahrungen von Zondek, Kocher, Falta und Deusch bei unkompliziertem Basedow Erythrocyten und Hämoglobinzahlen normal, auch die Form der Erythrocyten weist in der Regel keine Anomalien auf.

Ich glaube mit Recht dies zuletzt Gesagte als die allgemein gültige heutige Anschauung hierüber anzusehen.

Ich bringe jetzt wieder kurz eine Zusammenstellung der mir vorliegenden Hyperthyreosen aus der Rostocker Universitätsklinik:

Nr.	Diagnose	Hb %	Ery. (Mill.)	F. I.
1.	M. Basedow	77,1	3,3	1,1
2.	„	102,0	5,08	1,05
3.	„	88,1	5,5	0,8
4.	„	67,0	4,3	0,78
5.	„	78,5	5,7	0,7
6.	„	85,4	4,3	0,99
7.	„	112,0	4,3	1,1
8.	„ levis	100,0	4,7	1,0

Nr.	Diagnose	Hb %	Ery. (Mill.)	F. I.	
9.	M. Basedow	108,0	5,4	1,0	
10.	„ gravis	82,0	4,4	0,9	Rezidiv!
11.	„	100,0	4,7	1,0	
12.	„	100,0	4,8	1,0	
13.	„	80,0	3,9	1,0	
14.	Hyperthyreose	77,7	4,3	0,6	
15.	„	114,6	5,3	1,08	
16.	„	62,5	4,5	0,6	

Morphologische Veränderungen sind auch hier nirgends zur Beobachtung gekommen.

Wir können also aus dieser kleinen Zusammenstellung entnehmen, daß der M. Basedow tatsächlich ohne erheblichen Einfluß auf das rote Blutbild ist, denn die beobachteten Schwankungen in den Zahlenwerten dürften wohl mit Recht auf individuell-konstitutionelle Momente oder auf das Konto anderer vielleicht geringer oder latenter Affektionen zu setzen sein, oder sie sind auch ebensogut Beobachtungsfehlern zuzuschreiben, deren Grenzen durch diese Werte wohl kaum überschritten sind.

Ich habe im Vorstehenden die wesentlichen Befunde aus der Literatur über Myxoedem und Basedow zusammengestellt und habe dazu tabellarisch unsere Rostocker Fälle in Vergleich gesetzt.

Wir können zusammenfassend folgendes daraus entnehmen:

1. Myxoedem hat eine Senkung der Erythrocyten-Werte und Hb-Zahlen im Gefolge. Diese Senkung

hält sich jedoch in mäßigen Grenzen. Es sind dies niemals Veränderungen, die zur Biermerschen Anämie oder anderen Formen schwerer Anämie in Beziehung stehen. Man ist geneigt, darin eine Anpassung des Organismus an die herabgeminderten Stoffwechselbedürfnisse zu erblicken.

2. M. Basedow verursacht gelegentlich Steigerungen, die nach Ansicht einiger Autoren für einen vielleicht direkt von der Schilddrüse auf das Knochenmark ausgehenden Reiz sprechen. Die große Mehrzahl der Fälle zeigt aber keine Beeinflussung des roten Blutbildes durch die Erkrankung.

Eine wichtige Frage scheint mir die zu sein, ob und wie sich die auffallende Verschiedenheit der Befunde der einzelnen Autoren erklären läßt. Wir wissen aus verschiedenen Beobachtungen und Versuchen, daß auch die andern endokrinen Organe einen Einfluß auf die Haematopoese ausüben. Und vielleicht lassen sich die hier angeführten, teilweise doch recht divergierenden Befunde dadurch erklären, daß die Koordination der hormonalen Regulierung der Haematopoese nicht allein in der einen Richtung gestört ist, sondern daß bei den verschiedenen Fällen auch andere innersekretorische Funktionen in Mitleidenschaft gezogen sind, die mehr oder minder als Variationen anzusprechen wären, durch die aber der verschiedene Befund verursacht wird.

Durch zahlreiche angestellte Untersuchungen ist es erwiesen, daß Hypo- und in geringerem Grade vielleicht auch Hyperthyreosen Veränderungen des roten Blut-

bildes im Gefolge haben. Diese Tatsache spricht dafür, daß der Schilddrüse ein Hauptanteil an der Regulierung der Erythropoese zufällt.

III. Gibt es endokrine Störungen bei essentiellen Anämien?

Wenn wir uns nun auf diese Weise einen, wenn auch nicht völlig geklärten, aber doch sicheren Einfluß des endokrinen Systems, in Sonderheit der Schilddrüse, auf die Erythropoese als bestehend erkannt haben, so bedarf es noch der Klärung der Frage, ob nicht Blutkrankheiten ihrerseits das endokrine System in Mitleidenschaft ziehen oder gar in engem Zusammenhang mit ihm — insbesondere mit der Schilddrüse — stehen.

Eine mit der Schwangerschaft auftretende Anämie ist z. B. außer allem Zweifel eine endokrin bedingte. Eine zweite sicher mit endokriner Aetiologie bekannte Blutkrankheit kennen wir in der Chlorose, die ja vom Ovarium ausgeht. In der Literatur findet sich eine große Anzahl von Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang der Chlorose mit der Schilddrüse beschäftigen, die diese Zusammenhänge für möglich halten, oder als bestehend annehmen.

Naegeli hält z. B. diese Beziehungen durchaus für möglich, vermag indessen — wegen des Kropfreichtums seines Beobachtungsgebietes — keine genauen Angaben hierüber zu machen. Noorden und Jagie beobachteten die Entwicklung der Bleichsucht mit Anschwellung der Schilddrüse, beim Rezidiv sogar

einige Tage akuten Basedow. Weiter oben erwähnte ich bereits die Beobachtung v. Müllers, der in kropfreichen Gegenden Mädchen mit chlorotischem Habitus sehr häufig begegnete, bei denen später Basedow deutlicher in Erscheinung trat. Demgegenüber ist aber zu betonen, daß früher in einerseits kropfarmen Ländern (Skandinavien, Norddeutschland) die Chlorose gleichfalls sehr häufig war, und andererseits, daß hier zu Lande nichtchlorotische weibliche Individuen — zumeist Frauen jenseits des Bleichsuchtsalters — an Basedow erkrankten. Es ist fast allgemein bei Chlorose eine Anschwellung der Schilddrüse beobachtet worden, und diese Tatsache scheint mir wieder darauf hinzudeuten, daß bei der Regulierung der Haematopoese bestimmte Korrelationen zwischen den einzelnen Organen mit innersekretorischen Funktionen bestehen.

Eine dritte Anämie, deren Aetiologie bis heute noch nicht geklärt ist, die aber einige Autoren mit endokrinen Störungen in Zusammenhang bringen, ist die Biermersche Anämie.

Manche Beobachtungen und Versuche scheinen tatsächlich darauf hinzudeuten, daß Zusammenhänge zwischen der Biermerschen Krankheit mit dem endokrinen System, insonderheit gerade der Schilddrüse, bestehen. Manche Autoren glauben die so seltenen Befunde von Poikilocytose und kernhaltigen Erythrocyten und die noch seltenere Anisocytose bei Myxoedem als Stütze für die Annahme eines ätiologischen Zusammenhanges von Schilddrüse und M. Biermer ansehen zu können.

Pappenheims Ansicht ist es, daß innersekretorische Anomalien unter Umständen eine die physiologischen Grenzen übersteigende hämomyelotoxische Wirkung entfalten und zum Krankheitsbilde der Perniciosa führen können.

Die Biermersche Anämie ist nach seiner Ansicht eine Toxikose, eine endogene Selbstvergiftung. Die Disposition dazu muß von Seiten des endokrinen Apparates herrühren. Tritt ein toxischer Reiz von außen hinzu, so sind die Bedingungen zur Entstehung der Perniciosa gegeben. Außerdem kennt er eine „idiopathische" Perniciosa. Bei dieser Erkrankung schiebt er der Keim- und Schilddrüse die Entstehung der Verfettung und den Nebennieren die Blutgiftbildung zu. Es handelt sich dabei nach seiner Ansicht also entweder um eine Mitaffektion endokriner Drüsen, oder um eine Mitaffektion anderer Teilfunktionen der blutgiftbildenden endokrinen Drüse. Also wohl endokrine Beziehungen, aber keine direkten zur Erythropoese!

Die Theorie von der Disposition von Seiten des endokrinen Apparates und dem Hinzutreten eines toxischen Reizes von außen als Grundlagen für das Zustandekommen einer Perniciosa findet eine kleine Stütze in einer von Holler aus der dänischen Literatur mitgeteilten Beobachtung Hansens, der in einem Falle von M. Basedow, den er mit Röntgenstrahlen behandelte, durch diese Bestrahlung eine echte Perniciosa ausgelöst hat. Hier wird jedoch zunächst das in das Gegenteil geschlagene Jodbindungsvermögen der Schilddrüse angenommen, das im Zustande des M. Basedow patho-

logisch gesteigert und (nach Holler) bei Perniciosa aufgehoben ist. Aber auch hier wird vorhandene Disposition vorausgesetzt, zu der dann der toxische Eingriff von außen in Gestalt der Röntgenstrahlen getreten ist.

Nach Hollers Studien über die perniziöse Anämie ist eine tiefgreifende Störung des Jodstoffwechsels für deren Genese verantwortlich zu machen: er hat die Schilddrüsen von an M. Biermer ad exitum gekommenen Patienten untersucht und sie stets jodfrei gefunden und glaubt danach in dem verloren gegangenen Jodbindungsvermögen der Thyreoidea einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Thyreoidea und Biermerscher Anämie konstruieren und für wahrscheinlich ansehen zu können. Nach seiner Ansicht kreist bei Thyreotoxikosen ein Hämolysin im Blute, das erythrolytisch und hämo- und myelotoxisch wirkt, wodurch die Verhältnisse der Perniciosa ziemlich getreu nachgeahmt werden. Für ihn besteht die Möglichkeit, in der Schilddrüse die Aetiologie für die Biermersche Anämie zu suchen, also durchaus, eine Annahme, zu der er schließlich auch durch folgenden Schluß gelangt ist: die Stoffwechselsteigerung bei Thyreotoxikosen führt zu vermehrtem Zellzerfall, und damit kommt es neben anderen Störungen auch zu solchen in der Erythropoese, nämlich auch zu vermehrtem Zellzerfall auch der Erythrocyten. Auch Türck nimmt eine endokrine Genese des M. Biermer an, glaubt aber die Nebennierenrinde an erste Stelle setzen zu müssen. Da er besonders im Vergleiche zur Chlorose selten eine Anschwellung der Thyreoidea bei Perniciosa

gesehen hat, kommt für ihn eine thyreogene Aetiologie weniger in Frage.

Die anderen Autoren bezweifeln einen thyreogenen Zusammenhang der Aetiologie der Perniciosa außerordentlich stark, zumal von deren Seite niemals irgendwelche dahin weisenden Symptome beobachtet werden konnten, wie es von einigen Autoren angegeben worden ist. Auch die Rostocker Universitätsklinik kann in ihrem reichen Material an perniziösen Anämien, über die Strieck in der „Medizinischen Klinik" von 1924 eine Symptomatologie verfaßt hat, keine Anhaltspunkte für diese Aetiologie finden. Insbesondere betonte Hans Curschmann gegenüber Holler, daß die Oedemneigung der Biermer-Kranken ja nicht mit einem hypothyreogenen Oedem verwechselt werden dürfe. Auch sprechen die Stoffwechseluntersuchungen von Hans Curschmann und Bachmann zweifellos gegen diese Genese. Im Gegensatz zur Hypothyreose fanden Curschmann und Bachmann bei Perniciosa einen normalen, in schweren Fällen sogar gesteigerten respiratorischen Grundumsatz.

Die gelegentlich an M. Biermer erinnernden Blutbefunde beim M. Basedow und Myxoedem haben einige Autoren veranlaßt, in der Schilddrüse die Aetiologie für die Perniciosa zu vermuten und diese daraufhin zu untersuchen. Aus den Untersuchungsergebnissen über die Schilddrüsen der an perniciöser Anämie erkrankten bezw. gestorbenen Patienten geht die thyreogene Aetiologie der Perniciosa nicht mit Sicherheit hervor, wohl aber lassen sie einen Zusammenhang zwischen dieser

Blutkrankheit und der Schilddrüse erkennen. Die von Holler gefundene Jodfreiheit der Thyreoidea bei perniciösen Anämien — also die Störung des Jodstoffwechsels, für den die Schilddrüse in allererster Linie in Frage kommt — ist ein wertvoller spezifischer Befund, der aber m. E. ebensogut als Folge der Krankheit, wie als Aetiologie angesehen werden kann! Im nächsten Abschnitt kurz geschilderte Versuche über Thyreoidin scheinen mir zur Genüge eine rein thyreogene Aetiologie der Perniciosa auszuschalten: wir bekommen nämlich nach Thyreoidin-Gaben niemals Ausschwemmungen von unreifen Elementen des roten Blutbildes! Hierbei bin ich mir freilich klar darüber, daß in diesen Versuchen es sich immer nur um „Thyreoidin-Stöße" handeln kann, auf die der Organismus immer noch anders reagieren kann, als auf eine unausgesetzte und gleichmäßige vermehrte Thyreoidin-Ausscheidung der Schilddrüse, deren Charakter versuchsmäßig wohl kaum nachzuahmen ist.

Man tut vielleicht gut, einstweilen mit Holler neben der mutmaßlichen endokrinen Genese ein konstitutionelles Moment als Grundbedingung für Entstehung des M. Biermer anzunehmen.

Nach diesen klinischen Betrachtungen ist wohl an einer Beziehung der Schilddrüse zur Haematopoese kaum noch zu zweifeln. Aber wir können aus ihnen nichts Genaues über das Wesen dieser Beziehungen ersehen. Die Befunde sind zu verschiedenartig (was vielleicht auch an den verschiedenen Untersuchungsmethoden

liegen mag!), um sich ein zutreffendes Gesamtbild machen zu können.

Ein etwas klareres und eindeutigeres Bild zeigen nun die Ergebnisse, die uns aus Versuchen mit Jod und Thyreoidin und aus anderen exakten Experimenten bekannt geworden sind.

Bekannt sind zunächst die Versuche von Mansfeld, Falta u. a., die ergaben, daß bei strumektomierten Tieren (Kaninchen) die sonst auftretende Höhenpolycythämie ausblieb. Nach Fütterung mit Schilddrüsensubstanz trat Steigerung der Erythrocytenzahlen und des Hämoglobins ein.

Zondek hat in verschiedenen Arbeiten die Wirkung des Thyreoidins gezeigt, das bei Gesunden eine plötzliche Ausschwemmung von einer halben bis einer Million Erythrocyten bewirkt. Daß das Thyreoidin direkt oder auf dem Umwege über die Schilddrüse auf das Knochenmarkt wirkt, bewies er durch die Feststellung, daß die Reizbeantwortung des letzteren bei verschiedenen Zuständen des Knochenmarks deutlich verschieden war. Nämlich: stärkste Reizbeantwortung bei erhöhter Funktionstätigkeit des Knochenmarks — bei Polycythämie! Starke Reaktion bei gesundem Mark. Sehr geringe Reaktion bei geschädigtem Mark (M. Biermer) und keine Reaktion bei absolut funktionsuntüchtigem Mark (aplastischer Anämie). Ferner ist Zondeks Anschauung wichtig, daß es sich bei dieser Erythrocytenausschwemmung nicht um eine forcierte Produktion handeln kann: er fand keine Polychromasie, keine Normoblasten und keine Tüpfelung der Erythro-

cyten. Das Hämoglobin stieg mit ganz wenigen Ausnahmen stets im Verhältnis zu den Erythrocytenzahlen, also der Färbeindex war stets gleich. Das ist außerordentlich bedeutungsvoll für die Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Perniciosa und Schilddrüse, wie ich bereits dort erwähnt habe.

Daß Wasserverschiebungen im Blute dabei keine Rolle spielen, glaubt Zondek damit bewiesen zu haben, daß refraktometrische Eiweißbestimmungen niemals eine Eindickung des Blutes nachweisen konnten.

Meyer-Bisch zeigte jedoch, daß es sich doch um eine solche Eindickung handeln müsse, da Zondek nicht das Körpergewicht und die Gesamtdiurese in Betracht zog. Nonnenbruch fand nämlich bei angestellten Diurese-Versuchen ebenfalls eine Vermehrung von Hämoglobin und Erythrocyten. Auch Hans Löhr bezweifelt in einer eben erschienenen Arbeit über die Wirkung des Thyroxins auf den menschlichen Organismus die Zondeksche Behauptung, daß es sich nicht um eine Wasserverschiebung hierbei handele.

Diese erythrocytenausschwemmende Wirkung des Thyreoidins ist nun mit Erfolg zur Behandlung der Myxoedemanämie verwertet worden, wonach man auch in dieser Beziehung von einer Substitutionstherapie sprechen kann (Holler). Die Wirkung des Thyreoidins vollzieht sich in überraschend schneller Weise. Die Polyglobulie setzt fast unmittelbar nach der Darreichung ein und geht nach etwa 2 Stunden bereits wieder auf normale, manchmal sogar unternormale Werte zurück

(Arndt-Schulzesches Gesetz von der Umkehrbarkeit der Hormone).

Auch spielt nach Zondeks Beobachtungen die Jahreszeit bei der Thyreoidinwirkung eine nicht unwesentliche Rolle.

Durch das Arndt-Schulzesche Gesetz wird auch die Tatsache zu erklären versucht, daß Thyreoidin, in größeren Dosen (0,3) gegeben, die genau entgegengesetzte Wirkung ausübt, also Anämien erzeugt und — therapeutisch — Polycythämien herabdrückt.

Zondek erblickt den Grund dafür allerdings in der besonderen physiko-chemischen Struktur von Milz und Knochenmark. Er beschreibt 2 Fälle von Polycythämie, bei denen der eine auf Thyreoidin mit einer enormen Erythrocytenausschwemmung, der andere mit einer Verminderung reagierte. Und zwar war im ersten Falle die Polycythämie hochgradiger als im zweiten. Den Erythrocytensturz erklärt sich Zondek so, daß durch Thyreoidin eine Milzvergrößerung verursacht und damit auch ihre Erythrocytenaufnahmefähigkeit vergrößert werde.

Von großem Interesse sind auch die Arbeiten von Holler, in denen die Jodwirkung auf die Erythropoese studiert wird. Holler kommt darin zu dem Ergebnis, daß die Jodwirkung der Thyreoidinwirkung ganz ähnlich, nur nicht so ausgesprochen sei. Er kommt in seinen Arbeiten zu folgenden Ergebnissen:

Jod wirkt unter physiologischen Verhältnissen anregend auf die Erythropoese auf dem Umwege über die Schilddrüse.

Schilddrüsenpräparate wirken bei Schilddrüseninsuffizienz deutlicher als Jod.

Jod läßt sich im pathologisch veränderten Knochenmark nachweisen: Das der Schilddrüse durch ihr aufgehobenes Jodbindungsvermögen beim M. Biermer verloren gegangene Jod findet sich also im Knochenmark wieder — ein Befund, der aber mit großer Wahrscheinlichkeit als sekundäre Erscheinung aufgefaßt werden muß.

In einer Arbeit über Jodspeicherung im erkrankten Organismus hat Holler nachgewiesen, daß sich das Jod in sämtlichen endokrinen Drüsen ablagert, in erster Linie in der Schilddrüse, und so erklärt er sich die Jodwirkung — die in der Steigerung des Grundumsatzes besteht — auf dem Umwege über das endokrine System zustandekommend.

Von großer Bedeutung zur Erkennung dieser Zusammenhänge sind die exakt ausgeführten Versuche Hideo Nakaos an der Asherschen Klinik, durch die er die Beziehungen der Schilddrüse zur Erythropoese am Kaninchen darstellte. Sein Ergebnis, für das er nicht allein den physiologischen, sondern auch den histologisch-pathologischen Beweis erbringen konnte, ist, kurz gesagt, dies: Schilddrüse und Thymus haben fördernden, die Milz hemmenden Einfluß auf das Knochenmark.

Hiermit glaube ich ein einigermaßen umfassendes Bild von dem Stande des Problems über die Frage der Regulierung des Gleichgewichtes im roten Blutbild und von den Anschauungen gegeben zu haben, die die

Autoren über die Rolle des endokrinen Systems, insbesondere der Schilddrüse hierbei haben.

Ich fasse noch einmal das Gesamtergebnis zusammen:

Beim Myxoedem ist allgemein eine Senkung der Erythrocytenwerte und des Hämoglobin beobachtet, die durch die Anpassung des Organismus an sein herabgesetztes Sauerstoffbedürfnis erklärt wird.

Bei Basedow sind in der Regel keine Befunde im roten Blutbild zu verzeichnen; die in der Literatur erwähnten Befunde sind sehr wahrscheinlich Ausnahmen und Seltenheiten.

Beziehungen der Chlorose zur Schilddrüse — wenn auch noch unklarer Natur — können wohl nicht bezweifelt werden.

Sehr verschieden sind die Ansichten über die Biermersche Anämie: Die einen halten einen ätiologischen Zusammenhang mit der Schilddrüse für unmöglich, die andern sind außerordentlich geneigt, einen solchen Zusammenhang mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Ein eindeutiges Ergebnis existiert nicht.

Die Jodfreiheit der Thyreoidea bei der perniciösen Anämie scheint mehr Folge als Ursache der Erkrankung zu sein.

Die Erfahrungen über Thyreoidin und Jod lassen auf fördernden Einfluß der Thyreoidea auf das erythropoetische System schließen. Ob dieser Einfluß direkt oder auf Umwegen über die Milz (Hemmung derselben?) statthat, ist noch nicht erwiesen.

Nachgewiesen sind auch Zusammenhänge anderer Organe des endokrinen Systems mit der Erythropoese. Es bedarf noch der Klärung, in welcher Weise diese Hormone sich an der Regulierung der Erythropoese beteiligen.

Demnach ist die Thyreoidea wohl nicht der einzige, aber der wichtigste hormonale Regulator der Hämatopoese.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Curschmann für die liebenswürdige Ueberlassung seines Materials, sowie Herrn Professor Dr. Deusch für die Anregung zu dieser Arbeit und für das stets lebhafte Interesse zu danken, das er ihr in liebenswürdigster Weise entgegengebracht hat.

Literaturverzeichnis.

1. Binswanger, Zur Kenntnis der Biermerschen Anaemie. Dissertation 1926.
2. Biedl, Lehrbuch der inneren Sekretion. 3. Aufl. 1916.
3. Chvostek, Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Berlin, Julius Springer, 1917.
4. Curschmann, Hans, Die Hypothyreosen der Erwachsenen im Handbuch der inneren Sekretion, von Dr. M. Hirsch, 1926. Bd. 3.
5. Curschmann, Hans und Bachmann, Franz: Ueber den respiratorischen Stoffwechsel bei perniciöser Anaemie. Archiv f. klin. Med. Bd. 152, S. 280. 1926.
6. Deusch, G., Die Hyperthyreosen. Im Handb. d. inneren Sekretion, von Dr. M. Hirsch. 1926. Bd. 3.
7. Deusch, G., Blutuntersuchungen bei Myxoedem. Münch. Med. Wochenschr. 1921, S. 297.
8. Falta, W., Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin, Jul. Springer, 1913.
9. Nakao, Hideo, Fortgesetzte Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schildrüse, Thymus und Knochenmark. Biochemische Zeitschr. Bd. 166, H. 4/6. 1925.
10. Holler, G., System der Anaemien. Zeitschr. f. klin. Med. 103, 1.
11. Holler, G., Zur Klinik der Beeinflussung der Haematopoese durch die Schilddrüse. Das Verhalten des erythropoetischen Systems bei Hyperthyreosen. Wien. klin. Wochenschr. 1923, 2.
12. Holler, G., Kasuistisches zur Jodtherapie der perniciösen Anaemie. Wien. klin Wochenschr. 1923, 26, S. 637.
13. Holler, G., Jod und Erythropoese. Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Bd. 97, S. 187.
14. Holler und Singer, F., Zur Frage der Ablenkung der Pharmaka durch erkrankte Gewebskomplexe. Die Jodspeicherung im erkrankten Organismus. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139, S. 199.

15. Schaumann, O. und Saltzmann, F., Die perniciöse Anaemie. Im Handb. der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe von Schittenhelm, Bd. II, S. 100 ff.
16. Kocher, Albert, Morbus Basedowi. Im Handb. der spez. Pathologie und Therapie, von Kraus-Brugsch, 1919, Bd. I.
17. Löhr, Hans, Ueber die Wirkung des Thyroxins auf den menschlichen Organismus. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 53. Bd. S. 601, 1927.
18. Mansfeld, Blutbildung und Schilddrüse. Arch. d. ges. Physiologie. 1923, 152.
19. Naegeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin, Jul. Springer, 1923. 4. Aufl.
20. Naegeli, Ueber die Beziehungen zwischen Störungen der innersekretorischen Organe und Blutveränderungen. Fol. haematolog. 1920. Bd. XXV.
21. Pappenheim, Unsere derzeitigen Vorstellungen vom Wesen, Ursachen und Zustandekommen der perniciösen Anaemie. Fol. haematolog. 1919, Bd. XXIII.
22. Scholz, Ueber Myxoedem. Im Handb. d. spez. Path. und Therap. v. Kraus-Brugsch. 1919, Bd. I.
23. Strieck, Zur Symptomatologie der Biermerschen Krankheit. Med. Klinik, 1924, Nr. 44, S. 1538.
24. Unverricht, Thyreoidea und Erythropoese. Klin. Wochenschr. 1923, S. 166.
25. Wälchli, Hypo- und Athyreosis im Blutbild. Fol. haematolog. 1922, Bd. XXVII.
26. Zondek, H., Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin, Jul. Springer, 1926.
27. Zondek, H., Der Einfluß kleiner Thyreoidinmengen auf das rote Blutbild. Deutsche med. Wochenschr. 1922, S. 1033.
28. Zondek und Köhler, Blutbild und innere Sekretion. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20.

Lebenslauf.

Ich bin am 28. März 1901 zu Rendsburg i. Holst. als Sohn des damaligen Leutnants des Inf.-Regts 85 Ernst Dietrich Meier und seiner Gemahlin Marie, geb. Müller, geboren.

Durch Berufwechsel meines Vaters kamen wir, als ich 4 Jahre alt war, nach Berlin. Dort erlebte ich auch die ersten Schuljahre, kam aber von der Quarta des dortigen Fichte-Gymnasiums in das Königl. Preußische Kadetten-Korps nach Naumburg a. d. Saale, 1916 als Untersekundaner nach der Haupt-Kadettenanstalt zu Lichterfelde. Dort legte ich Ostern 1920 mein Abiturientenexamen ab und bezog zunächst die Universität Tübingen zum Studium der Medizin. Im Sommer 1922 bestand ich dort mein Physikum. Danach ging ich zwei Semester nach Würzburg, dann nach Rostock, nachdem ich vorher ein Semester als Werkstudent zu einer Seereise nach Indien verwendet hatte.

In Rostock bestand ich nach dreisemestrigem Studium das medizinische Staatsexamen im Dezember 1925. Mein praktisches Jahr begann ich an der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Wandsbek bei Hamburg, von wo ich im August 1926 an das Städtische Krankenhaus in Harburg (Elbe) übersiedelte und hier an der chirurgischen Abteilung mein praktisches Jahr beschloß, am 15. Januar 1927. Die Zeit bis zu meiner Anstellung habe ich nun zur Erledigung des Doktor-Examens wahrgenommen.

Rostock, den 5. Februar 1927.